Ueber den
Einfluss autolytischer Organprodukte
auf die Blutgerinnung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium

von

Dr Ludolf von Krehl

o. ö. Professor der speziellen Pathologie und Therapie und Vorstand der medizinischen Klinik zu Tübingen.

Der medizinischen Fakultät in Tübingen

vorgelegt

ACAD. LEOP. NAT. BIBL.

von

Max Leube

approb. Arzt aus Langenau.

Tübingen

Verlag von Franz Pietzcker

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr v. Krehl.

Juni 1904.

Druck von O. Riecker's Buchdruckerei (Inh.: A. & S. Weil) in Tübingen.

Meinem lieben Vater

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547024_0193

Dass die wässerigen Auszüge tierischer Organe (Lymphdrüsen, Milz, Leber, Magen, Pankreas, Muskel, Hornhaut) sowie pflanzlicher Zellen (Schimmelarten und Bakterien) im Reagenzglas eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung auf Transsudate, ferner auf Pferdeblutplasma oder Peptonplasma ausüben, ist schon durch ältere Untersuchungen, namentlich von Alexander Schmidt und seinen Schülern gefunden worden.

Neuerdings hat Conradi diese Versuche wiederholt (Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, I. Band 1902) in der Weise, dass er die Wirkung der mit Buchner's hydraulischer Presse gewonnenen Presssäfte auf die Gerinnungszeit von Hunde- und Kaninchenblut in vitro untersuchte; 0,5—2 ccm des Presssaftes wurden mit 4—5 ccm des aus der Arterie strömenden Karotidenblutes vom Kaninchen in sterilen Reagenzgläsern unter Schütteln zusammengebracht. Sobald nach Mischung des Presssaftes mit dem Blut deutliche Gerinnsel auftraten, wurde dieser Zeitpunkt als „Gerinnungszeit" verzeichnet.

Conradi kommt zu dem Schlusse, dass der Presssaft der sämtlichen von ihm untersuchten Organe auf das extravasculäre Blut eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung ausübe.

Ueber die Frage, inwieweit durch die intravasculäre Injektion von Organsäften die Blutgerinnung beim lebenden Tier beeinflusst wird, liegt eine grosse Anzahl von Untersuchungen und Versuchen vor, besonders von Alexander Schmidt und dem Dorpater Institut. Allein alle diese Experimente erbrachten kein einheitliches Ergebnis. Auch durch die Untersuchungen Conradi's, der den Presssaft in die linke Vena jugularis des Versuchstiers injicierte, in bestimmten

Zeitabständen aus der Carotis Blut entnahm und den Endpunkt der Coagulation verzeichnete, ist nur das eine sichergestellt, dass „die Injektion grösserer Mengen der gerinnungserregenden Substanz der Presssäfte, ähnlich wie des Fibrinfermentes selbst, zumeist den Tod des Versuchstieres durch ausgedehnte Thrombose nach sich zieht". Dass in einigen seiner Versuche das ausströmende Blut der sterbenden Tiere eine Gerinnungsverzögerung aufwies und dass ferner da, wo nicht Tod eintrat, sich vorübergehend eine Gerinnungsverzögerung bemerkbar machte, schreibt der genannte Forscher nicht etwa einem Gehalt der Presssäfte an Hemmungsstoffen zu, sondern er ist geneigt, die Gerinnungshemmung als eine „vitale Reaktion" in antagonistischem Sinn aufzufassen, welche durch den Uebertritt gerinnungshemmender Stoffe aus den Organen in das Blut zu stande kommt.

Der von E. Salkowski [1]) im Jahre 1891 entdeckte Vorgang der fermentativen Selbstverdauung der Organe, den er als Autodigestion bezeichnet hat, wurde von Jakoby [2]) zum ersten Mal in seiner Beziehung zur Blutgerinnung verfolgt.

Jakoby's Untersuchungen lassen sich darin zusammenfassen, dass die Blutgerinnbarkeit bei Injektion von autolysiertem Lebersaft in die Vena femoralis eines Hundes sich durchaus nicht verändert. Ein positives Resultat im Sinn einer Gerinnungshemmung ergab dagegen der Versuch, bei dem direkte Mischung von autolytischem Lebersaft und Blut vorgenommen wurde.

Dieselbe Frage hat Conradi in der zu Anfang dieser Arbeit citierten Abhandlung zum Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gemacht. Aus denselben geht mit Sicherheit hervor, dass in vitro der Gewebssaft autolysierter Lymphdrüsen, Ovarien, Leber, Milz, Schilddrüse, Pankreas, Dünndarm, Nebennieren und Thymus die Gerinnung des Blutes hemmt, eventuell völlig aufhebt.

---

1) Zeitschrift f. klinische Medizin. Supplement z. 18 (1890).
2) Zeitschrift f. physiologische Chemie. XXX. 1900.

Ueber die intravasculäre Wirkung der autolytischen Flüssigkeiten auf die Blutgerinnung, die sich in dem erwähnten Falle Jakobys nicht zeigte, sagt Conradi, auf Grund einer grossen Reihe von Experimenten, die er in analoger Weise wie bei den Presssaftversuchen anstellte:

„Im ganzen scheint die Einspritzung der autolytischen Organsäfte durchgehends zuerst von einer Beschleunigung der Gerinnung begleitet zu werden. Auf diese schnell vorübergehende Gerinnungsbeschleunigung, die in einigen Fällen durch den Tod des Versuchstieres jäh unterbrochen wird, folgt ein mehr oder minder ausgesprochenes Stadium der verlangsamten Blutgerinnung."

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr Lüthje versuchte ich der Frage über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch autolytische Organprodukte in anderer Weise näher zu treten.

Unsere Methodik war folgende:

Versuchstier ist ein Kaninchen, dessen Blutgerinnungszeit in der Norm bestimmt ist. Ein zweites Kaninchen wird getötet und unmittelbar nachher die Haut vom Jugulum bis zur Symphyse durchgeschnitten und zur Seite präpariert. Die freiliegende Fläche wird mit 1‰ Sublimatlösung abgewaschen. Nun wird unter peinlichster Wahrung der Cautelen der Asepsis die Bauchhöhle eröffnet und die Leber des Tieres herausgenommen.

Das Organ wird mit sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung von dem anhaftenden Blute gereinigt, die Gallenblase und grösseren Gallengängen werden ausgeschnitten. Alsdann wird das Organ durch eine kleine sterilisierte Fleischhackmaschine getrieben und so lange zerkleinert, bis der Brei mit wenig sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung versetzt, sich durch eine etwa 30 ccm fassende Punktionsspritze treiben liess. Nun wird das erste Tier an einer vorher sorgfältig desinficierten Stelle des Abdomens mit einem Troikart punktiert und durch die Canüle des Troicarts der Organbrei injiziert.

In Anlehnung an die Ausführungen von Friedrich Müller[1]) in seiner Arbeit: „über die chemischen Vorgänge bei der Lösung der croupösen Pneumonie“ erschien die Annahme berechtigt, dass der injizierte Organbrei in der Peritonealhöhle, wo er sich unter ähnlichen Bedingungen wie im Brutschrank befindet, autolytischen Abbauprozessen unterworfen sei. In welchem Sinne allerdings die Einwanderung und Anwesenheit von Leukocyten, die zweifellos dabei eine Rolle spielen, das Bild dieser Vorgänge anders gestalten, als wir es im Brutschranke sehen, entzieht sich unserer Beurteilung.

Im Folgenden unsere Versuche:

Vorausgeschickt sei, dass die Bestimmung der Blutgerinnungszeit nach der Methode von T. G. Brodie und A. E. Russel[2]) vorgenommen wurde. Der Apparat ist in dem Journal of physiol. vol. 21, pag. 403 von den Erfindern ausführlich besprochen. Bei einiger Uebung liefert die Methode recht genaue Resultate.

Versuch I.

Kaninchen, Gerinnungszeit vor der Injektion 6′:
Injektion am 19. III. 04 11 h. a. m.
Nach der Injektion:
Gerinnungszeiten.

I. Tag:	$^1/_2$ 1 h	2′
		1 $^1/_4$′.
	3 h	3′
		2 $^1/_4$′
		1 $^1/_4$′
		2 $^1/_4$′
		2′

1) Vortrag, gehalten in der Baseler naturwissenschaftlichen Gesellschaft. 1901.

2) T. G. Brodie und A. E. Russel: the Determination of the coagulation-time of blood

	8h	6′
		3 1/2′
		6′
		7 1/4′
		7′
II. Tag:	10h	7′
		6′
		6 1/2′
	3h	8 1/4′
		8 1/2′
		8′
	8h	6 3/4′
		8 1/4′
		8′
III. Tag:	12h	12′
		13′
		14′
	4h	10′
		10 1/2′
		13′
		7′
		6′
IV Tag:	10h	12′
		12 1/2′

Der Urin des Tieres am 1. Tag:

Sehr dunkel, zum Teil gallertig.

Auf Essigsäurezusatz und Kochen deutliche Trübung. Keine Trübung in der Kälte. Millon'sche Reaktion wird in der Kälte positiv, bei geringem Erwärmen intensiv.

Bei geringem Erwärmen starke Reduktion von ammoniakalischer Silberlösung.

Geringe Reduktion von Kupferoxyd.
Nylander nicht sicher.
Reaktion stark sauer.
Keine sichere Biuretreaktion.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt massenhaft Cylindroide, einzelne hyaline und granulierte Cylinder, einen Leukocytencylinder.

Am 2. Tag zeigt der Urin sehr starke Millon'sche Reaktion. Unter dem Mikroskop sieht man zahlreiche wie Leucin aussehende Kügelchen und in Büscheln vereinigte nadelförmige Kristalle (Tyrosin) [?].

Versuch II.

Kaninchen, Gerinnungszeit vor der Injektion $12^1/_2{}'$.
Injektion des Leberbreis am 23. III. mittags 4^h.
Nach der Injektion folgende Gerinnungszeiten:

I. Tag:	$^1/_2 9^h$ p. m.	10′
		10′
		10′
II. Tag:	11^h a. m.	7′
		$6^1/_2{}'$
		$7^1/_4{}'$
		8′
	3^h p. m.	6′
		6′
		9′
		9′
	7^h p. m.	13′
		14′
III. Tag:	2^h p. m.	10′
		11′
		10′

	9h p. m.	13′
		11′
		10′
		10′
IV. Tag:	10h a. m.	10½′
		10′
	5h p. m.	11½′
		12′
		12′
V. Tag:	10h a. m.	8½′
		9½′
	5h p. m.	8½′
VI. Tag:	12h	9′.

Im Urin vom ersten Tag an Albumen und intensive Millon'sche Reaktion.

Versuch III.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion 7′.

Injektion am 30. III., abends 5h.

Gerinnungszeiten nach der Injektion:

I. Tag:	10h p. m.	7′
		6½′
		8½′
II. Tag.	8h a. m.	6½′
		6½′
	12h	7′
		7¼′
	5h p. m.	6′
		7½′
		7¾′

III. Tag:	8 h a. m.	6 1/2′
		7 1/4′
	1 h p. m.	8′
		6 3/4′
	5 h p. m.	6′
		8 1/4′
		6 3/4′
IV. Tag:	9 h a. m.	8′
		6 3/4′
	5 h p. m.	8′
		7 3/4′
V. Tag:	8 h a. m.	6 1/2′
	5 h p m.	6 1/4′
VI Tag:	8 h a. m.	6′
		7′
	5 h p. m.	7 1/4′
		6 1/2′
VII. Tag:	8 h a. m.	6′
	5 h p. m.	5 3/4′.

Das Tier wird am 16. IV. getötet. In der Peritonealhöhle liegt ein Teil des injizierten Gewebes auf den Därmen, durch entzündliche Adhäsionen mit ihnen verwachsen. Unter dem Mikroskop sieht man zahlreiche Leukocyten und Detritus.

Versuch IV.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion 5′.
Injektion am 6. IV. 5 h abends.

I. Tag:	5 3/4 p. m.	5′
	10 p. m.	6 1/2′
		5 1/4′

II. Tag: $7^1/_4{}^h$ a. m.: Exitus letalis unter starken terminalen Konvulsionen und Dyspnoe. Das Bild zeigte sehr viel Aehnlichkeit mit dem der Säurevergiftung.

Versuch V.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion $5^1/_4{}'$.

Injektion am 15. IV. 4^h p. m.

Pankreas, in aseptischer Weise einem Hund exstirpiert.

Gerinnungszeit nach der Operation:

$4^1/_2{}^h$ p. m.	$7'$
9^h p. m.	$5^3/_4{}'$
	$6'$.

Am 16. IV. Exitus unter demselben Bild wie beim vorigen Versuch.

Urin: 20ccm **auf das dreifache verdünnt: Rechtsdrehung** von 1,06%.

Starke Trommer'sche Reaktion.

Keine Pentosenreaktion.

Keine Biuretreaktion.

Versuch VI.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion $6^1/_2{}'$.

Injektion des Leberbreis am 16. IV. 04. 6^h p. m.

Nach der Injektion folgende Gerinnungszeiten:

8^h p. m.	$7'$
$9^1/_2$ p. m.	$6^1/_2$.

Am 17. IV. erfolgte der Exitus unter Dyspnoe und terminalen Konvulsionen.

Sektionsbefund:

Die Organe zeigen das Bild der Säurevergiftung (gekochtes Aussehen der Leber).

Urin:

Trommer positiv.

Auf 80 ccm verdünnt: Rechtsdrehung von 0,41 %.

Keine Biuretreaktion.

Millon'sche Reaktion positiv.

Versuch VII.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion $6^1/_2{}'$.

Injektion des Leberbreis am 21. IV. 8^h p. m.

Gerinnungszeiten nach der Injektion:

I. Tag:	10^h a. m.	$6'$
		$5^3/_4{}'$
	5^h p. m.	$6^1/_2{}'$
	9^h p. m.	$6'$
		$7'$.

Am II. Tag (22. IV.) $7^3/_4$ a. m. Exitus unter dem beschriebenen Bilde.

Urin: 0,18 % Rechtsdrehung.

Versuch VIII.

Kaninchen.

Gerinnungszeit vor der Injektion $6^3/_4$.

Injektion des Leberbreis am 21. V. 9^h a. m.

Gerinnungszeiten nach der Injektion:

I. Tag:	12 h	6′
	4 h p. m.	6′.

Das Tier starb abends um 1/2 9 Uhr unter den heftigsten klonischen Zuckungen. Voran ging eine sehr schwere schnarchende Dyspnoe (Respiration 66 in der Minute), wie bei Säurevergiftung.

Urin: Trommer negativ.

Versuch IX.

Kleiner schwarzer Spitzerhund.

Gerinnungszeit vor der Injektion 3 3/4′.

Injektion: am 5. VI. 4 h p. m. werden 30 g Kaninchenleber injiziert.

Gerinnungszeiten nach der Injektion:

I. Tag:	7 h p. m.	3′
		3 1/2′
	9 1/2 p. m.	3 1/2′
		3 3/4′.
II. Tag:	8 h a. m.	4′
		3 1/2′
	5 h p. m.	3 3/4′
		4′.

Urin: leichte Millon'sche Reaktion.

Keine Reduktion bei der Trommer'schen Probe

Betrachtet man das wechselvolle Bild der Versuchsergebnisse, so scheint der erste Versuch am ehesten die erwähnte Angabe Conradi's zu bestätigen, dass unter dem Einfluss autolytischer Produkte zu Beginn eine Beschleunigung der Blutgerinnung eintrete (cf. II. Tag), auf die dann ein mehr oder minder ausgesprochenes Stadium der Gerinnungsverzögerung folgt (III. und IV. Tag). In demselben Sinn liesse sich auch der zweite Versuch, wenn auch weniger klar, deuten. Allein der Umstand, dass erstens die Unterschiede zwischen den Gerinnungszeiten unter dem Einfluss der Injektion und denen in der Norm keine sehr grosse sind und vor allem, dass schon der dritte Versuch, dem doch dieselben Bedingungen zu Grunde liegen, keinerlei nennenswerte Alteration der Gerinnungszeiten unter der Injektionswirkung erkennen lässt, lässt es meines Ermessens nicht zu, aus den zwei Fällen weitergehende Schlüsse zu ziehen.

Die Versuchstiere der 5 nächsten Fälle zeigten nach der Injektion auf das deutlichste das auch von Conradi (Nr. 5, 7, 37 seiner Versuchsreihe) erwähnte Bild einer schweren Intoxikation. Auch bei ihnen konnte eine irgendwie hervortretende Aenderung in der Blutgerinnungszeit nicht beobachtet werden, ebensowenig in dem letzten der angeführten Versuche.

Aeussere Umstände geboten es mir, die Versuche über diese bemerkenswerte Frage vorzeitig abzubrechen, insbesondere die Untersuchung in der Richtung, welcher Art die Zersetzungsprozesse sind, die sich an den in die Peritonealhöhle gebrachten Organen abspielen, welche Wirkung sie auf den Organismus ausüben und welche Substanzen in den Harn übergehen.

Zum Schlusse sei noch beiläufig die Tatsache registriert, dass in dem V. der angeführten Fälle die Injektion von Pankreasbrei bei dem Versuchstier eine beträchtliche Glykosurie hervorrief. Dass es sich dabei nicht um eine sogenannte

„Fesselungsglykosurie", wie sie von Böhm und Hoffmann [1]) beschrieben wurde, handelte, konnte man schon aus der relativ hohen Zuckerausscheidung annehmen; bei Kontrollversuchen, in denen wir die Tiere genau denselben Manipulationen unterwarfen ausser der Injektion des Organbreis, konnten wir keine Glykosurie nachweisen. Leider war ich nicht mehr in der Lage, den Versuch zu wiederholen und genauer auf diese Sache einzugehen.

1) Naunyn, Nothnagel's Sammelwerk, VI. Band.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr Lüthje für die Anleitung und vielfache Unterstützung bei meinen Versuchen und der Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Max Leube, bin geboren am 5. Januar 1880 in Langenau O/A. Ulm als Sohn des Distriktsarztes Dr med. Robert Leube daselbst. Ostern 1892 trat ich in das Gymnasium in Ulm a. D. ein, wo ich mir im Sommer 1898 das Zeugnis der Reife erwarb. Vom 1. Oktober 1898 bis 1. April 1899 diente ich als Einjährig-Freiwilliger im Feld-Art.-Reg. „König Karl" (1. württ.) Nr. 13. Im Frühjahr 1899 bezog ich die württembergische Landesuniversität Tübingen, hier bestand ich im Frühjahr 1901 die ärztliche Vorprüfung. Im S.S. 1901 und W.S. 1901/02 studierte ich an der Universität München, im S.S. 1902 an der Universität Würzburg. Zu Beginn des W.S. 1902/03 kehrte ich nach Tübingen zurück, um hier meine Studien zu beenden. Im W.S. 1903/04 legte ich das medizinische Staatsexamen ab; am 9. Februar 1904 hatte ich die Prüfung beendet. In der folgenden Zeit war ich als Assistent an der kgl. Poliklinik thätig.